



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Síndrome de POEMS associado a Doença de Castleman - A Case Report

Pedro Rafael Neves Ferreira

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Síndrome de POEMS associado a Doença de Castleman - A Case Report

Pedro Rafael Neves Ferreira

Orientado por:

Dra. Patrícia Monteiro

Julho 2017

Resumo

O Síndrome de POEMS é uma entidade clínica rara, de índole paraneoplásica, cujo acrónimo representa as suas principais manifestações – polineuropatia (P), organomegalia (O), endocrinopatia (E), gamapatia monoclonal (M), alterações da pele (S). A sua fisiopatologia é intrincada e carece ainda de investigação, assumindo-se no entanto que o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), em conjunto com os seus co-indutores, seja responsável pelas manifestações cardinais. Por se tratar de uma patologia rara e com uma vasta panóplia de sinais/sintomas que podem mimificar outras patologias mais frequentes, o seu diagnóstico é frequentemente tardio e exige um elevado nível de suspeição clínica. Estima-se que cerca de 11-30% dos doentes com Síndrome de POEMS exibam concomitantemente Doença de Castleman (DC). Dado que existe partilha de vias fisiopatológicas, principalmente ao nível da produção de IL-6 e VEGF, foi proposto um sinergismo entre ambas as patologias.

O presente *Case Report* descreve um quadro clássico de Síndrome de POEMS, associado a DC, sendo ilustrativo da complexidade diagnóstica e raridade destas duas patologias.

Abstract

POEMS syndrome is a rare parenoplastic syndrome, whose acronym stands for the main manifestations - polyneuropathy (P), organomegaly (O), endocrinopathy (E), monoclonal gammopathy (M) and skin abnormalities (S). Its pathophysiology is intricate and still requires investigation. However, it is assumed that the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), together with its co-inducers, is responsible for the cardinal manifestations. Due to its rarity and multiplicity of symptoms that mimic other more frequent pathologies, POEMS is frequently a late diagnosis, requiring high levels of clinical suspicion. It is estimated that about 11-30% of patients with POEMS syndrome, exhibit concomitant Castleman Disease (CD). Since POEMS syndrome and CD share pathophysiological features, mainly regarding VEGF and IL-6 production, a synergism is proposed between these diseases.



This case report describes a classic POEMS syndrome, associated with Castleman's disease, emphasizing the rarity and diagnostic complexity of these pathologies.

Palavras-chave

Síndrome de POEMS; Doença de Castleman; Polineuropatia; Organomegália; Endocrinopatia; Gamapatia Monoclonal.

POEMS Syndrome; Castleman's Disease; Polyneuropathy; Organomegaly; Monoclonal Gammopathy.

“O Trabalho Final expressa a opinião do autor e não
da FML”

Introdução

O Síndrome de POEMS, também conhecido como Síndrome de Crow-Fukase ou de Tukatsuki, é um síndrome paraneoplásico raro, que na sua génese apresenta um distúrbio plasmocitário^{1,2}. O acrónimo, criado e proposto por Bardwick *et al.*, inclui inúmeras características do síndrome: polineuropatia (P), organomegália (O), endocrinopatia (E), gamapatia monoclonal (M) e alterações da pele (S). Contudo, outras manifestações não incluídas neste acrónimo, tais como papiledema, aumento do volume extravascular, lesões ósseas escleróticas ou trombocitopenia/eritrocitose, são equitativamente relevantes^{1,3}. De prevalência reduzida – 0,3/100.000 (estudo realizado em 2003 no Japão)^{3,4}, o síndrome de POEMS é mais comum entre os 50 e 60 anos, e afeta sobretudo homens (proporção homem:mulher 2,5:1)⁴.

A sua fisiopatologia é complexa e ainda não totalmente compreendida. Vários são os estudos que reiteram uma franca elevação na concentração de fatores pró-angiogénicos e de citocinas pró-inflamatórias no Síndrome de POEMS². Reconhece-se atualmente que as interleucinas IL-1B, 6 e 12, em conjunto com o TNF- α (Fator de Necrose Tumoral) são fortes indutores da expressão e produção de Factor de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)^{1,2}, citocina que melhor se correlaciona com a atividade da doença^{1-3,5}. Por sua vez, o VEGF é conhecido por atuar sobre o endotélio, induzir proliferação celular e um rápido aumento na permeabilidade vascular, sendo por estas razões um importante fator na angiogénese. É expresso nos osteoblastos, macrófagos, plasmócitos, megacariócitos e plaquetas.¹ Dado as suas propriedades intrínsecas, e as altas concentrações em que é encontrado em doentes com POEMS, é amplamente considerado o agente fisiopatológico responsável pela maioria das manifestações primordiais que caracterizam este síndrome, em conjuntos com os seus co-indutores – IL6, 1B, 12 e TNF- α ¹⁻³. O papel dos plasmócitos no Síndrome de POEMS permanece obscuro, todavia, está postulado que em 95% dos casos a gamapatia é do tipo cadeias leves lambda.¹ Por fim, já foram descritas, em doentes com POEMS, translocações e deleções no cromossoma 13, mas a sua importância e papel na fisiopatologia do síndrome continua por explicar, tal como o aumento nos níveis das metaloproteínas de matriz e do fator tecidual inibidor das metaloproteinases recentemente objetivados neste síndrome.^{1,5}

O diagnóstico do Síndrome de POEMS assenta num conjunto de características clínicas e laboratoriais, organizadas em quatro grupos – critérios major obrigatórios, outros critérios major, critérios minor e outros sintomas e sinais (**Erro! A origem da referência não foi encontrada.**)^{5,8,12}. Para que seja estabelecido um diagnóstico definitivo é preciso estarem presentes os 2 critérios major obrigatórios, 1 dos outros critérios major e 1 dos critérios minor.

Tabela 1 – Critérios de Diagnóstico Síndrome de POEMS^{1,12}

Critérios Major Obrigatórios	1- Polineuropatia 2- Gamapatia monoclonal
Outros Critérios Major	3- Doença de Castleman 4- Lesões ósseas escleróticas 5- Aumento VEGF
Critérios Minor	6- Organomegália (linfadenomegália, hepatomegália, esplenomegália) 7- Sobrecarga extravascular (edema, derrame pleural ou ascite) 8- Endocrinopatia (supra-renal, tiroide*, Diabetes Mellitus*, gonadal, pituitária, paratiroide) 9- Alterações da Pele (hiperpigmentação, hipertricose, hemangioma, pletora, acrocianose, <i>flushing</i>) 10- Papiledema 11- Trombocitose/Eritrocitose
Outros sintomas e sinais	12- Hipocratismo digital, perda ponderal, hipertensão pulmonar, diarreia, diminuição dos valores de vitamina B12, diátese trombótica.

*Dada a elevada prevalência de Diabetes mellitus e de alterações da tiroide estas *per si* não são suficientes para cumprir este requisito.

Por se tratar de uma patologia rara e com uma vasta panóplia de sinais/ sintomas similares a outras patologias, como a Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica (CIDP), Polineuropatia associada a MGUS (Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado) e Amiloidose AL, o diagnóstico de Síndrome de POEMS é muitas vezes negligenciado e tardio.^{2,4}

A Doença de Castleman (DC), também conhecida por Hiperplasia Ganglionar Angiofolicular, é um raro distúrbio linfoproliferativo não-monoclonal, cujo diagnóstico é maioritariamente histológico. As suas manifestações clínicas podem ser diversas, englobando desde doentes assintomáticos com organomegalias solitárias, a doentes com múltiplas organomegalias e sintomas sistémicos.^{1,7-10} Pode ser classificada em termos clínicos em duas entidades distintas – Unicêntrica ou Multicêntrica, tendo em conta o número de gânglios/cadeias linfáticas envolvidos; e do ponto vista histológico em 4 subtipos – variante Hialino-Vascular, variante Plasmocitária, variante Mista e variante Plasmoblástica.^{7,10-12} A variante histológica hialino-vascular está mais associada à DC unicêntrica (76-91% dos casos), enquanto a variante plasmocitária corresponde à maioria dos casos multicêntricos.^{7,9-12}

Em termos fisiopatológicos é inquestionável na DC um marcado estado pró-inflamatório com altas concentrações de IL-6, VEGF e Fator de Transcrição c-Myc.^{7,9,10} A IL-6, em conjunto com a infeção por HHV-8, que encoda um análogo viral da IL-6, são os principais agentes patogénicos.^{7,9-11} A produção desregulada de IL-6 leva à produção hepática de fatores de fase aguda (PCR, hepcidina, etc.) que condicionam sintomas constitucionais como febre, sudorese, cansaço, e ainda o desenvolvimento de anemia, hipoalbuminémia e hipergamaglobulinémia.^{7,9,10} A ativação do recetor da IL-6 resulta na ativação da via JAK-STAT, que por sua vez estimula a produção e proliferação de linfócitos B e potencia a ação da própria IL-6.^{7,10} A IL-6 é ainda responsável por induzir a expressão de VEGF e, como tal, promover angiogénese.^{7,10,12}

Cerca de 11-30% dos doentes com Síndrome de POEMS apresentam concomitantemente DC.^{4,9,12} Dado a partilha de vias fisiopatológicas, principalmente ao nível da produção de IL-6 e VEGF, foi proposto um sinergismo entre ambas, isto é, o Síndrome de POEMS poderá, teoricamente, potenciar o surgimento de DC e vice-versa. Porém, este sinergismo carece ainda de confirmação laboratorial e clínica.¹¹

Este trabalho descreve um caso de Síndrome de POEMS associado a Doença de Castleman, visando ilustrar a complexidade diagnóstica e a raridade destas patologias.

Caso Clínico

DGM, sexo masculino, 67 anos, caucasiano, com antecedentes pessoais de Colite Ulcerosa (diagnosticada há 40 anos, seguido na consulta de Gastrenterologia, medicado com Messalazina; aparentemente controlado) e de Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado IgG Lambda (MGUS), diagnosticada em 2015, sob seguimento em consulta de Hematologia.

Internado no Serviço de Medicina 2, sector C, do Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, por quadro com cerca de seis meses de evolução, de tetraparesia, parestesias e disestesias com início e predomínio distal nos membros inferiores e com progressão proximal e para os membros superiores. Encontrava-se praticamente acamado há cerca de um mês por incapacidade para a marcha sem apoio de terceiros. Referia ainda perda ponderal nos últimos meses (7kg em 6 meses). Negava qualquer sintomatologia relevante nomeadamente febre, queixas respiratórias, alterações do trato gastro-intestinal, genito-urinário ou incontinência dos esfíncteres. Dadas as queixas tinha realizado em ambulatório eletromiograma que revelou “...acentuada Polineuropatia periférica desmielizante, provavelmente adquirida, simétrica, sensitivo-motora, com componente axonal associado e mais acentuada nos membros inferiores, com desmielinização marcada”.

No exame objetivo o doente apresentava-se vígil, colaborante e orientado; corado e hidratado; anictérico; tensão arterial de 126-77mmHg, frequência cardíaca de 82 batimentos por minutos, saturação O₂ 98% em ar ambiente, temperatura timpânica 35.8°C. Na auscultação cardíaca S1 e S2 estavam presentes, rítmicos e regulares, não se identificando sopros ou extra-sons. No que respeita à observação torácica, a referir plethora do tronco e auscultação pulmonar com murmúrio vesicular mantido bilateralmente, sem ruídos adventícios. O abdómen era mole, depressível e indolor, identificando-se hepatomegália, com o bordo hepático palpável a cerca de 2cm do rebordo costal inferior. Palparam-se inúmeras adenomegalias supra-claviculares à esquerda, axilares e inguinais bilateralmente. As extremidades dos membros inferiores encontravam-se edemaciadas (edema bimaleolar), Godet +, sem dor ou empastamento à palpação das massas gemelares. No exame neurológico destacava-se tetraparesia com predomínio distal caracterizada por força grau 0 na dorsiflexão do primeiro dedo bilateralmente, grau 3 na

flexão plantar do 1º dedo, grau 2 na dorsiflexão dos pés, grau 4 na flexão plantar, grau 3 na flexão da perna, grau 2 na extensão da perna, grau 3 na flexão da coxa (sem completar arco do movimento), força de grau 4 nos antebraços e 5 em ambos os braços. Disestesias com predomínio nos pés. Hipoestesias em meia até ao joelho bilateralmente e em luva até cerca de 5cm acima da articulação rádio-cárpica. Arreflexia dos membros inferiores e superiores. A marcha apenas era possível com o apoio bilateral. Os movimentos oculares estavam mantidos, sem restrições; reflexos foto-motores mantidos. Não se objetivaram alterações da mímica facial, movimentos da língua, disartria, dismetrias na prova dedonariz, ou rigidez da nuca.

Face ao quadro clínico foram colocadas várias hipóteses diagnósticas, nomeadamente, CIDP, Polineuropatia associada a MGUS, Síndrome de POEMS e Amiloidose, tendo sido desencadeada uma complexa marcha diagnóstica para esclarecimento etiológico.

Laboratorialmente a referir: ligeira anemia normocítica normocrômica (Hg 12g/dL), com leucograma e plaquetas dentro da normalidade; velocidade de sedimentação, função renal, ionograma incluindo calcémia e provas hepáticas normais. Imunoelectroforese e imunofixação séricas com gamapatia monoclonal IgG lambda (Ig G 2460 mg/dL, L 2300 mg/dL), Bence Jones negativo. Discreta alteração do metabolismo da glicose (hemoglobina glicada A1c de 6,4%; normal <6%); hiperprolactinémia (30,9 ng/mL; VR 2,1 – 7,7 ng/mL); hormonas tiroideias, gonadotrofinas e eixo supra-renal sem alterações. Os níveis de vitamina V12 e folatos eram normais. O estudo auto-imune, incluindo anticorpos Anti-MAG, anti-nucleares (ANA), ANA screening (SSA,SSB,SM,JO1), Anti-DS-DNA, anticorpos anti-citoplasmáticos (ANCA) e crioglobulinas foi negativo. As serologias para a Doença de Lyme, Hepatite B, Hepatite C, HIV e sífilis foram também negativas.

Realizada punção lombar que revelou líquido límpido, incolor, 1.0 células/mm³ sem predomínio, com hiperproteinorráquia (212.3mg/mL, VR 15-45mg/mL). Exame bacteriológico, serologia sífilis e Doença de Lyme no líquido cefalo-raquidiano negativos.

Mielograma com medula normocelular sem desvio da relação mieloide/eritroide. Serie eritroide e granulocítica sem alterações morfológicas ou desvios maturativos. Megacariócitos em número normal. Linfócitos 8% e plasmócitos 6%. Biopsia



Osteomedular: “Medula com hipercelularidade moderada com elementos das três séries hematopoiéticas com maturação. Aumento do número de células plasmocitárias bem diferenciadas, que se encontram dispersas e formando um agregado monotípico com restrição da expressão citoplasmática das cadeias leves das Igs (lambda) e positividade para CD 56. Fibrose reticulínica grau 2 em 3. Conclusão: Os aspetos observados são compatíveis com MGUS. Positividade para CD56.” Biópsia da gordura abdominal com depósitos de substância amiloide, positiva para Vermelho do Congo.

Repetido em internamento eletromiograma que reiterou a presença de acentuada polineuropatia sensitivo-motora desmielinizante adquirida.

Efetuada também tomografia axial computadorizada tóraco-abdomino-pélvica na qual se objetivou: múltiplas adenopatias axilares, supra-claviculares, pré-traqueais, retro-cava, subcarinais, hilares, costovertebrais superiores, do território celíaco e ao longo dos grandes vasos abdominais; lâmina de derrame pericárdico; ligeiro derrame pleural à esquerda e fina lâmina de derrame pleural à direita; ligeira hepato-esplenomegália homogénea; alteração da morfologia e trabeculação do 4º arco costal à esquerda, aspetos que traduzem alteração de natureza indeterminada (em relação com doença de base? Displasia fibrosa? Osteocondroma?).

Face às poliadenopatias verificadas semiologicamente e documentadas na TAC, o doente foi submetido a biopsia ganglionar axilar excisional, cujo resultado histopatológico mostrou “gânglio linfático com apagamento da arquitetura com expansão da paracortical, onde se observa acentuada proliferação vascular, com vasos de endotélio tumefacto; os folículos linfoides têm centros germinativos atróficos, com expressão de células do manto com disposição concêntrica e vasos que rodeiam e atingem o centro germinativo; há fibrose peri-vascular. O estudo anti-HHV8 foi negativo. Aspetos morfológicos são os descritos na Doença de Castleman, forma hialino-vascular.”.

Perante a identificação de um quadro de polineuropatia sensitivo-motora desmielinizante adquirida, associada a organomegália na forma de hepato-esplenomegalia e adenomegalias, sinais de aumento do volume extravascular (edema dos membros inferiores e derrame pleural/pericárdico), endocrinopatia manifestada por hiperprolactinémia e alteração do metabolismo da glicose, alterações cutâneas com pletora do tronco, perda ponderal, biopsia ganglionar compatível com Doença de



Castleman forma hialino-vascular, num doente com gamapatia monoclonal MGUS IgG lambda, foi estabelecido o diagnóstico de Síndrome de POEMS.

Iniciou terapêutica com Prednisolona 1mg/kg/dia e Pregabalina 75mg 2xdia, com melhoria discreta da força muscular dos quatro membros, parestesias e disestesias.

Durante o internamento manteve-se globalmente estável, sem intercorrências relevantes. Teve alta clínica ao 24ºdia internamento com indicação para seguimento em Consulta de Hematologia e Neurologia.

No pós alta iniciou quimioterapia com Bortezomibe (mantendo corticoterapia) com franca melhoria progressiva das parestesias e disestesias e recuperação da autonomia na marcha.

Discussão e Conclusão

O síndrome de POEMS é uma doença rara, multisistémica e cujo acrónimo representa as suas principais manifestações – polineuropatia (P), organomegália (O), endocrinopatia (E), gamapatia monoclonal (M), alterações da pele (S).^{1,2,4,6}

Da variada panóplia de sintomas, sinais e achados laboratoriais (*Tabela 2*) que caracterizam o Síndrome de POEMS destacam-se dois que constituem os critérios major de diagnóstico, critérios esses que categoricamente têm de estar presentes para um diagnóstico definitivo – a polineuropatia e a gamapatia monoclonal.^{1,3,5}

Tabela 2 – Sistematização dos sintomas, sinais e achados laboratoriais do Síndrome de POEMS e respetivas frequências ¹	
Sintomas/Sinais/Achado Laboratorial	Frequência (%)
Polineuropatia	100
Organomegália	45-85
Hepatomegália	24-78
Esplenomegália	22-70
Linfoadenopatia	26-74
Doença de Castleman	11-25
Endocrinopatia	67-84
Alteração do eixo gonadotrófico	55-89
Alteração do eixo adrenal	16-33
Diabetes mellitus	3-36
Hipotiroidismo	9-67
Aumento da Prolactina	5-20
Ginecomastia ou Galatorreia	12-18
Gamapatia Monoclonal	100
Alterações da Pele	68-89
Hiperpigmentação	46-93
Hemangioma	9-35
Acrocianose e Pletora	19
Hipertricose	26-74
Papiledema	29-64
Sobrecarga extravascular	29-87

Edema periférico	24-89
Ascite	7-54
Derrame Pleural	3-43
Derrame Pericárdico	1-64
Lesões ósseas	54-88
Trombocitose	54-88
Eritrocitose	12-19
Hipocratismo Digital	5-49
Hipertensão Pulmonar	36
Perda de Peso	37
Cansaço/Fadiga	31

Tal como no caso descrito, a polineuropatia é geralmente a primeira manifestação da doença, tendendo a dominar o quadro clínico, sendo periférica, ascendente e simétrica.^{1-3,5} Possui um carácter sensoriomotor e afeta maioritariamente os membros inferiores. As alterações sensoriais antecedem as motoras, e consistem, inicialmente, num quadro de parestesias, distesias e sensação de frio nos pés.^{2,5} Manifestações álgicas podem ser a principal queixa até cerca de 10-15% dos doentes, e acredita-se que mais de 50% dos doentes têm hiperalgesia.^{1,3,6} Verifica-se também que cerca de 50% dos doentes têm diminuição acentuada da força muscular, o que *per si* pode dificultar a marcha, e ainda diminuição dos reflexos osteo-tendinosos.^{2,6} Estudos de condução nervosa revelam uma neuropatia predominantemente motora, com maior afeção dos membros inferiores face aos superiores, diminuição da velocidade de condução e aumento das latências distais, e ainda com aumento dos potenciais fibrilatórios distais e potenciais polifásicos voluntários da unidade motora com consequente diminuição de recrutamento.^{1,5} As biópsias demonstram lamelas de mielina não-compacta, com aumento do citoplasma, hipertrofia e proliferação endotelial, abertura das *tightjunction* endoteliais e aumento das vesículas pinocíticas. Estas alterações são compatíveis com um aumento da permeabilidade dos *vasanervorum* inerentes ao aumento sistémico do VEGF, que, por sua vez, pode ser localmente potenciado pela microangiopatia secundária à hipertrofia e proliferação endotelial. O aumento da permeabilidade capilar para além de induzir edema endoneuronal, permite o contacto com substâncias neurotóxicas tais como a trombina, anti-trombina, complemento e imunoglobulinas, perpetuando assim o ciclo destrutivo que culmina na degeneração axonal e desmielinização primária, evidenciadas nas biópsias.^{1,5,6}

Dada a sobreposição de características entre a polineuropatia do Síndrome de POEMS e a polineuropatia observadas nos quadros de CIDP ou nos quadros de neuropatia associada a MGUS, são frequentes os casos incorretamente classificados como CIDP ou Neuropatia associada a MGUS, quando na verdade estamos perante um quadro de Síndrome de POEMS.^{1,3-5} Esta possibilidade ganhava força no caso apresentado, dados os antecedentes de Colite Ulcerosa que poderia estar na génese de uma CIDP, bem como nos antecedentes de MGUS que também poderia justificar a polineuropatia. Estudos de condução nervosa demonstram em doentes com POEMS uma diminuição da condução nervosa predominantemente ao nível corpo neuronal e não dos terminais distais como se verifica na CIDP, bem como uma maior afeção dos membros inferiores e maior propensão para atrofia muscular.^{1,5} Além do mais, o bloqueio na condução, frequente na CIDP, é raro no Síndrome de POEMS. Por fim, a perda axonal é bastante mais marcada no Síndrome de POEMS face à CIDP, sendo que no caso descrito se objetivava perda axonal significativa.¹ Qualquer doente com diagnóstico de CIDP que não responde a um esquema terapêutico otimizado deve ser sujeito a exames complementares para excluir um possível Síndrome de POEMS.^{1,4,5}

Outro dos critérios major mandatário no diagnóstico do Síndrome de POEMS é a gamapatia monoclonal. A proteína monoclonal é por norma pequena e indetetável em cerca de 1/3 das electroforeses de proteínas, pelo que é recomendado a realização concomitante de imunofixação. Quando encontrada é geralmente uma imunoglobulina IgG ou IgA e do tipo Lambda.^{2,3,5,6} Na presença de um doente como o descrito no caso, existem algumas características úteis no diagnóstico diferencial entre o Síndrome de POEMS e outras entidades que também podem cursar com discrasia plasmocitária e neuropatia periférica, nomeadamente a neuropatia associada a MGUS, o mieloma múltiplo (MM), a amiloidose e a crioglobulinémia (**Erro! A origem da referência não foi encontrada.**).

Tabela 3 – Características clínicas e laboratoriais das discrasias plasmocitárias associadas com neuropatia periférica⁵

Características	MGUS	POEMS	MM	Amiloidose	Crioglobulinémia
Neuropatia periférica	5%	100%	1-8%	15-20%	25%
Predominância motora vs sensorial	Sensorio-motora	Sensorio-motora (++) Motora)	Sensorial	Sensorio-motora	Predomínio Sensorial

Organomegalia	-	++	+	++	++
Alterações da pele	-	++	+	+	+++
Outros sintomas	Assintomático	Edema, cansaço, alterações endócrinas	Dor óssea, cansaço, infeções	Cansaço, edema, miocardiopatia, alterações renais	Púrpura, artralgia, hepatite, nefrite
Cadeias pesadas monoclonais	IgM>IgG>IgA	IgG>IgA>IgM	IgG>IgA	IgG>IgA>IgM	IgM>>IgG>IgA
Cadeias leves monoclonais	Kappa (75%)	Lambda (>95%)	Kappa (75%)	Lambda (75%)	Kappa (75%)
Componente M sérico (g/dL)	<3	<2	>3	<2	>2
Plasmócitos medulares (%)	<10	<5	>10	>10	>5
Lesões ósseas	-	+++	+++ (líticas, fraturas)	-	-
Trombocitose	-	++	-	+ a ++	+
Anemia	-	+	++	+	++

Para que se possa estabelecer um diagnóstico de Síndrome de POEMS além dos 2 critérios major obrigatórios acima referidos, será necessário estar presente pelo menos 1 dos outros critérios major, nomeadamente presença de DC, lesões ósseas escleróticas e aumento dos níveis de VEGF. No caso descrito foi estabelecido o diagnóstico de DC por biopsia ganglionar. A DC é um raro distúrbio linfoproliferativo não-monoclonal, com amplo espectro de manifestações clínicas, podendo ir desde simples sintomas B, a vários fenómenos autoimunes, a síndrome de POEMS (*Figura 1*).^{1,7-10} A biopsia ganglionar realizada mostrou características compatíveis com a variante hialino-vascular de DC, que embora mais frequente na forma unicêntrica da doença pode também estar presente em cerca de 30% dos casos de DC multicêntrica. Estima-se que cerca de 11-30% dos doentes com Síndrome de POEMS, submetidos a biópsia de gânglio linfático, exibam concomitantemente DC ou histologia Castleman-like.^{1,7,8} Somente os doentes com polineuropatia e gamapatia monoclonal devem ser classificados com Síndrome de POEMS; doentes com DC e com outros sinais compatíveis com este síndrome, mas sem os dois critérios supra-citados, devem ser diagnosticados com DC variante do Síndrome

de POEMS.^{1,3,8,12} Na DC não associada a POEMS a neuropatia tende a ser mais ligeira, com predomínio sensorial e sem afeção motora.^{3,9,10} Dado que existe partilha de vias fisiopatológicas, principalmente ao nível da produção de IL-6 e VEGF, foi proposto um sinergismo entre ambas as patologias, isto é, um Síndrome de POEMS poderá, teoricamente, potenciar o surgimento de DC e vice-versa. No entanto esta sinergia carece ainda de confirmação laboratorial e clínica.¹

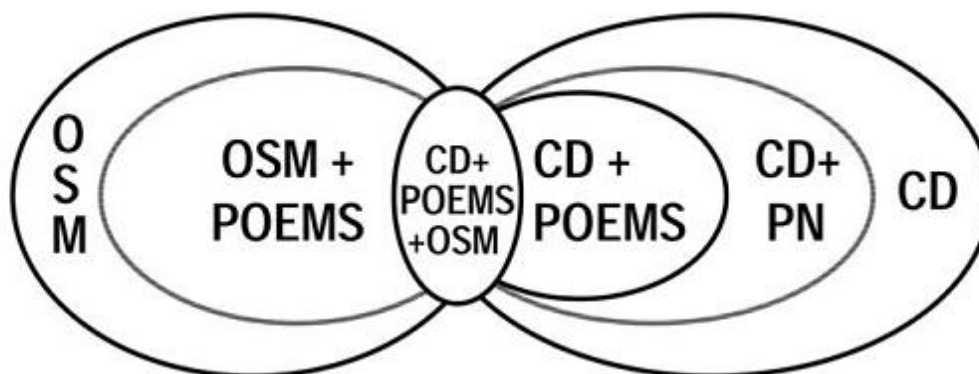


Figura 1- Espectro de doença: do mieloma osteoclerótico (OSM), ao POEMS à Doença de Castleman (DC) ¹; PN = polineuropatia

Os critérios minor de diagnóstico do Síndrome de POEMS incluem: organomegália, sobrecarga extravascular, endocrinopatia, alterações cutâneas, papiledema e trombocitose/eritrocitose. A organomegália ocorre em até 85% dos doentes, sob a forma de linfadenomegalias, hepatomegália ou ainda esplenomegália, todas elas presentes no caso apresentado.^{1,3,7} O aumento do volume extra-vascular geralmente manifesta-se sob a forma de edema periférico (24-89%), derrame pleural (3-43%), derrame pericárdico (1-64%) ou de ascite (7-54%).^{1,5} Na génese do Síndrome de POEMS e da DC encontra-se uma produção desregulada e exagerada de fatores pro-inflamatórios. A IL6 ao inibir a produção hepática de albumina condiciona uma diminuição da pressão oncótica, que potenciada pelo efeito vasodilatador do VEGF, leva ao aparecimento de edemas periféricos, derrame pleural e pericárdico⁹, todos presentes neste caso. É também este estado pró-inflamatório o responsável pelo aumento do catabolismo basal, causando a perda ponderal reportada pelo doente. Segundo a literatura atual, entre 55-85% dos doentes com Síndrome de POEMS exibem alterações, singulares ou múltiplas, num dos quatro importantes eixos endócrinos.^{1,5} Embora a endocrinopatia seja um pilar basilar

deste síndrome a sua patogénese permanece obscura. O estudo das glândulas endócrinas *postmortem* não revelou qualquer alteração da arquitetura nem evidenciou qualquer alteração característica, nomeadamente depósitos de amiloide.⁵ Em 70% dos casos, a alteração mais frequente é o hipogonadismo secundário, sendo que em doentes do sexo masculino manifestações de disfunção erétil podem ser o primeiro ou segundo sintoma e dominar o restante quadro clínico.^{3,7} Segue-se o hipotireoidismo, atingindo cerca de 58% dos doentes, as alterações do metabolismo da glicose/Diabetes em 48% dos casos e mais raramente insuficiência supra-renal(16-33%).^{1,3,5,7} Os níveis de prolactina podem estar ligeiramente aumentados em 5-20% dos doentes.^{1,7} O doente descrito evidenciava alteração do metabolismo da glicose e hiperprolactinémia. As alterações cutâneas que pautam este síndrome são diversas, acometem entre 68-89% dos doentes, e incluem a pletora, descrita no caso clínico, bem como a hiperpigmentação, hemangiomas, hipertricose, rubor, acrocianose, flushing e hipocratismo digital.^{1,3,5-7}

Apesar de rara no Síndrome de POEMS isolado, quando na presença concomitante de DC, a probabilidade de se verificar anemia ligeira aumenta consideravelmente^{1,9}, tal como se verificou neste caso. Isto parece decorrer de uma potenciação da produção exagerada de IL-6 na concomitância das duas patologias, induzindo a produção e expressão de hepcidina, molécula que inibe a absorção de ferro.

O tratamento do Síndrome do POEMS permanece pouco assertivo, uma vez que são poucos os estudos randomizados, variando de centro hospitalar para centro hospitalar tendo em conta a experiência e resultados de cada um.^{1-3,5} Porém, é consensual que esquemas baseados em Radioterapia, agentes Alquilantes e Corticosteroides são a abordagem mais eficaz.²⁻⁵ Apesar da íntima relação entre a resposta ao tratamento e a diminuição da concentração de VEGF, os estudos mais recentes demonstram melhores *outcomes* quando a terapêutica é dirigida à gamapatia do que quando utilizados anticorpos anti-VEGF como o Bevacizumab.^{1,3}

O algoritmo terapêutico é baseado na extensão da doença. (*Figura 2*)^{1,3,5} No caso de não existir envolvimento medular e se verificarem menos de duas lesões ósseas o tratamento de eleição é a radioterapia, cuja taxa de sobrevida a 4 anos ronda os 97%.^{1,3,5} Contudo, a radioterapia deixa de ter um intuito curativo na doença disseminada, e o seu papel como adjuvante deve ser ponderado caso-a-caso e não antes de se cumprirem 6 meses de quimioterapia.¹ Na presença de doença disseminada, os corticosteroides têm-

se mostrado eficazes, embora a curto prazo, no alívio sintomático.^{2,3} A maioria dos centros hospitalares opta por esquemas com agentes alquilantes e transplante de células estaminais.^{1,2,4,5}

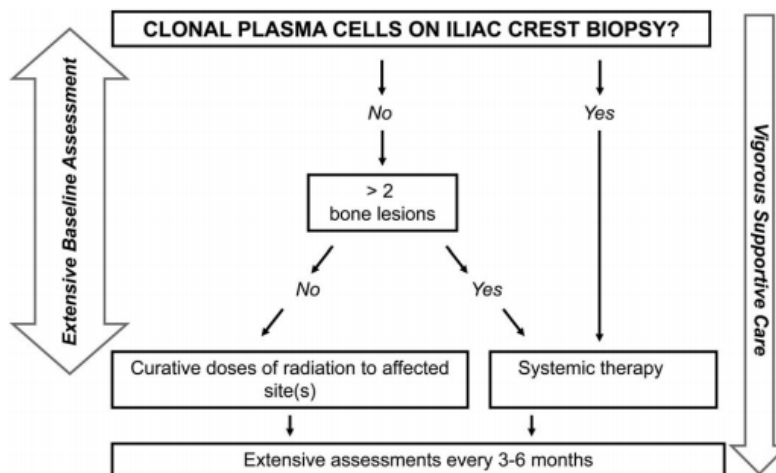


Figura 2- Algoritmo terapêutico Síndrome de POEMS^{1,3}

No que concerne ao prognóstico, o Síndrome de POEMS apresenta um curso insidioso. A esperança média de vida após o diagnóstico é 14 anos e é independente do número de características/manifestações presentes.^{1,3} Contudo, estudos recentes ressaltam um pior prognóstico em doentes com hipocratismo digital, aumento do volume extravascular, sintomas respiratórios, hipertensão pulmonar, papiledema e DC.^{1,3,4,8,12} As recidivas são raras e um ensaio da Mayo Clinic Rochester demonstrou taxas de sobrevida livre de doença na ordem do 98,94 e 75% a 1,2 e 5 anos, respectivamente.^{1,5}

Em conclusão, o presente trabalho descreve um caso clássico de Síndrome de POEMS, associado a Doença de Castleman, sendo ilustrativo da complexidade diagnóstica e raridade destas duas patologias. Visa adicionalmente despertar a atenção dos clínicos para o diagnóstico do Síndrome de POEMS, que fruto da sua baixa taxa de incidência, múltiplos sistemas envolvidos e variabilidade de manifestações clínicas, é frequentemente tardio e por vezes pouco lembrado, estando descrito, na maioria dos casos reportados na literatura, um hiato entre o início da sintomatologia e a confirmação diagnóstica, de até 15 meses.^{2,4}

Bibliografia

1. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.***90**, 951–962 (2015).
2. Arana, C., Perez de Leon, J. A., Gomez-Moreno, G., Perez-Cano, R. & Martin Hernandez, T. POEMS Syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy and Skin Changes) Treated with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep***16**, 124–129 (2015).
3. Dispenzieri, A. & Buadi, F. K. A review of POEMS syndrome. *Oncology (Williston Park)***27**, 1242–50 (2013).
4. Kumar, S. & Sharma, S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS syndrome): a paraneoplastic syndrome. *Oxford Med. case reports***2015**, 237–40 (2015).
5. Dispenzieri, A. POEMS Syndrome. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program***2005**, 360–7 (2005).
6. Shi, X. *et al.* Clinicopathologic Analysis of POEMS Syndrome and Related Diseases. *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.***15**, e15-21 (2014).
7. Cervantes, C. E. & Correa, R. Castleman Disease: A Rare Condition with Endocrine Manifestations. *Cureus***7**, e380 (2015).
8. Yu, H., Yao, F., Li, Y., Li, J. & Cui, Q. Case Report Castleman disease variant of POEMS syndrome complicated with multiple cerebral infarction: a rare case report and review of literature. **8**, 13578–13583 (2015).
9. van Rhee, F., Stone, K., Szmania, S., Barlogie, B. & Singh, Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol***8**, 486–498 (2010).
10. Soumerai, J. D., Sohani, A. R. & Abramson, J. S. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control***21**, 266–278 (2014).



11. Mandler, R. N. *et al.* Castleman's disease in POEMS syndrome with elevated interleukin-6. *Cancer***69**, 2697–2703 (1992).
12. Zhao, G. *et al.* POEMS syndrome associated with Castleman disease: a case report and literature review. *Neuroimmunol. Neuroinflammation***1**, 40 (2014).
13. Pal, P., Ray, S., Guha, P., Patra, S. K. & Das, K. K. Pure Motor Axonal Neuropathy, Organomegaly, Impaired Glucose Tolerance, M Protein, Skin Changes, Multiple Plasmacytomas & Acute Interstitial Nephritis in Osteolytic Myeloma: Beyond POEMS! *Indian J. Hematol. Blood Transfus.***30**, 115–119 (2014).